

氏 名	小 坂 錦 司
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 4574 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	<i>CD80</i> Gene Therapy for Lymph Node Involvement by Gastric Carcinoma (胃癌リンパ節転移に対する <i>CD80</i> 遺伝子による遺伝子治療)
論文審査委員	主 査 教 授 平 川 弘 聖 副主査 教 授 荒 川 哲 男 副主査 教 授 森 田 隆

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】接着分子*CD80*は、免疫担当細胞の*CD28*と接着し、co-stimulatory signalを伝達することで免疫担当細胞を活性化する。胃癌細胞の*CD80*発現低下は、免疫監視機構からの逸脱を来し、転移形成に影響すると考えられる。今回、胃癌リンパ節転移に対する *CD80*遺伝子導入の治療効果を検討した。

【方法】*CD80*遺伝子を組み込んだ非増殖性アデノウィルスベクター（以下Ad*CD80*）を作製した。胃癌由来細胞株から樹立した高リンパ節転移株OCUM-2MLN（以下2MLN）を用いた。Ad*CD80*の感染効率をフローサイトメトリーにて検討したところ、2MLNの*CD80*感染48時間後に、濃度依存性に高発現を認めた。ヒト末梢血単核球（以下PBMC）との接着率やcytotoxicityを検討した。また、ヌードマウスに2MLNを用い、皮下腫瘍やリンパ節転移モデルを作製し、Ad*CD80*による腫瘍抑制効果を検討した。LacZを組み込んだ非増殖性アデノウィルスベクター（AdLacZ）を対照とした。

【結果】Ad*CD80*投与により癌細胞のPBMCに対する接着率やcytotoxicityは、AdLacZ投与群に比べて有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。2MLNの皮下腫瘍増殖は、Ad*CD80*の腫瘍接種により、対照群に比べ有意に抑制された（ $p < 0.01$ ）。また、転移リンパ節の重量はAdLacZ群468mg、Ad*CD80*群47mgで、Ad*CD80*投与によりリンパ節転移が有意に抑制された（ $p < 0.01$ ）。Ad*CD80*投与群は癌細胞周囲に多数の単核球を認めた。

【結語】*CD80*遺伝子導入は、免疫担当細胞の癌細胞に対する接着性や細胞障害活性が増強し、胃癌リンパ節転移に対し有用な治療法であることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

接着分子*CD80*は、免疫担当細胞に発現する*CD28*との接着を介して、co-stimulatory signalを伝達することで免疫担当細胞を活性化する。胃癌細胞における*CD80*の発現低下が免疫監視機構からの逸脱を来し、転移形成に影響していると考えられる。本研究は、胃癌転移に対する *CD80*遺伝子治療の効果を検討したものである。

方法は、*CD80*遺伝子を組み込んだ非増殖性アデノウィルスベクター（以下Ad*CD80*）を作製し、胃癌細胞から樹立したリンパ節転移株OCUM-2MLN（以下2MLN）に導入した。In vitroではヒト末梢血単核球（以下PBMC）との接着率、PBMCによるcytotoxicityについて検討し、In vitroではヌードマウスを用い、皮下腫瘍、2MLNのリンパ節転移モデルを作製し、Ad*CD80*による腫瘍抑制効果を検討している。

その結果、Ad*CD80*投与により癌細胞のPBMCに対する接着率やcytotoxicityは、対照群に比べて有意に高かった。皮下腫瘍は、対照群に比べAd*CD80*投与により増殖が有意に抑制された。また、Ad*CD80*投与によりリンパ節転移が有意に抑制された。以上より、*CD80*遺伝子導入により、免疫担当細胞の癌細胞に対する接着性やcytotoxicityが増強され、胃癌リンパ節転移に対して *CD80*遺伝子治療は有用であることが示唆された。

本論文は、胃癌細胞に*CD80*遺伝子を導入することにより腫瘍抑制効果を示し、胃癌に対する遺伝子治療の可能性に寄与するものと考えられる。従って、本研究は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。